

Terapia topica con acido ialuronico dopo trattamento elettrochirurgico della cervice uterina

F. Boselli, C. Vezzani, G. Chiossi

Modulo di Ginecologia Oncologica Preventiva
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

La Colposcopia in Italia Anno XVIII – N. 2 pagg. 25-28

Riassunto

L'acido ialuronico è un polisaccaride appartenente alla classe dei glicosaminoglicani (mucopolisaccaridi acidi). Rappresenta l'elemento anatomico-funzionale principale del tessuto connettivo e consente l'equilibrio dinamico dei suoi costituenti. È una molecola polimerica costituita da una sequenza di unità disaccaride (N-acetilglucosamina e acido D-glucuronico) unite tra loro da un legame beta-glicosidico. Possiede un'elevata carica negativa dovuta alla presenza dei gruppi carbossilici.

Scopo di questo studio è valutare l'efficacia e la sicurezza di ovuli a base di acido ialuronico (Cicatridina® Ovuli Vaginali Farma-Derma) impiegati come terapia topica immediatamente dopo il trattamento elettrochirurgico di lesioni della cervice uterina.

Nel periodo gennaio-aprile 2001 sono state arruolate 50 pazienti afferenti all'ambulatorio di Ginecologia Oncologica Preventiva del Policlinico di Modena. Le pazienti erano affette da neoplasia intraepiteliale (CIN) di vario grado e sono state sottoposte a trattamento elettrochirurgico a radio-frequenza distruttivo o escissionale (ansa diatermica).

Dopo il trattamento, ad ogni paziente è stato somministrato un ovulo a base di acido ialuronico, ogni sera, per 20 sere, a partire dal giorno stesso dell'intervento.

L'età minima delle pazienti era di 22 anni, l'età massima di 61 anni, con età media di 37.8.

Il controllo a sei settimane prevedeva l'osservazione colposcopica del collo

uterino e la registrazione delle valutazioni delle pazienti riguardanti perdite ematiche e sintomi soggettivi quali dolore, bruciore o prurito durante il periodo di somministrazione degli ovuli. Il ginecologo-colposcopista doveva definire se a livello cervicale erano presenti: congestione, fibrosi, granulazione, leucoplachia, endometriosi, stenosi. Si sono osservati un caso in cui a sei settimane si visualizzava ancora una piccola area di tessuto di granulazione ed un caso in cui si riportava un quadro di fibrosi di modesta entità.

La valutazione finale, raccolta in una scheda che prevedeva i giudizi ottimo, buono, discreto, pessimo, è stata di ottimo in 48 (96.0%) casi e di buono in due (4.0%) casi, nessun caso è risultato discreto o pessimo.

In conclusione, Cicatridina® Ovuli Vaginali, come evidenziato anche nel nostro studio, sembra favorire una ottima fase di cicatrizzazione del danno termico-escissionale provocato dal trattamento elettrochirurgico. È un preparato a base di acido ialuronico, sale sodico 5 mg per ovulo, il cui impiego locale crea le condizioni ottimali per la migrazione e la proliferazione delle cellule preposte al processo riparativo.

Summary

Hyaluronic acid is a polysaccharide that belongs to glycosaminoglycans (acid mucopolysaccharides). It represents the main anatomic and functional element of connective tissues assuring the dynamic equilibrium among their

constituents. It is a polymeric molecule composed of disaccharidic units (N acetilglycosamine and D glucuronic acid) linked together by beta glycosidic bonds. The presence of carboxylic groups gives Hyaluronic acid a high negative charge.

The aim of this study is to ascertain whether vaginal suppositories containing hyaluronic acid (Cicatridina® Ovuli Vaginali Farma-Derma) are effective and safe as topical treatment, administered immediately after electro-surgical removal of cervical lesions.

The participants to our study were enrolled among the women attending the Unit of Colposcopy of Modena Policlinico, from January to April 2001. Fifty patients affected by CIN were subjected to Diatermocoagulation or Loop Electro-surgical Excision Procedure of the uterine cervix. After being treated, each patient was administered one vaginal suppository per night for 20 days, beginning from the day of the treatment. The mean age of the patients was 37.8 years, ranging from 22 to 61. The patients underwent colposcopy 6 weeks after the treatment and were asked if they had bloody discharges or symptoms such as pain, itch, burning while being administered the suppositories. The colposcopist had to ascertain whether congestion, fibrosis, granulation, leukoplakia, endometriosis, narrowing were present on the uterine cervix. The colposcopist filled a medical file estimating the outcome of the treatment on a scale ranging from very good to good, fairly good and bad outcome. 48 very good outcomes (96.0%) and 2 good outcomes (4.0%) were registered.

No fairly good or bad outcomes were detected. The 2 good reports were due to a small area of granulation tissue and to mild fibrosis observed in 2 patients respectively.

Cicatridina® Ovuli Vaginali, as our study shows, seems to be very effective to promote the recovery from the damage caused by high temperatures and surgical excision due to electrosurgery. It is a topical drug based on Hyaluronic acid, enclosed as sodic salt, in 5 mg doses per suppository, that creates the best environment for the cells responsible of the healing process to migrate and to multiply.

Introduzione

Le pazienti affette da neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN) di vario grado (CIN I, CIN II, CIN III) possono essere sottoposte a terapia distruttiva (crioterapia, diatermocoagulazione, elettrochirurgia a radiofrequenza, laser CO₂) o terapia escissionale (conizzazione a lama fredda, con laser CO₂ o con ansa diatermica). Dopo il trattamento si forma un'area relativamente vasta di epitelio cervicale distrutto e, nel caso di conizzazione, un ampio cratere. Tale ferita normalmente guarisce, con riepitelizzazione della cervice, in circa 20/40 giorni (1). Gli effetti collaterali possono essere: sanguinamento intenso, sovrainfezione della ferita, esiti cicatriziali esuberanti con tendenza alla fibrosi, leucoplachia, endometriosi, stenosi del canale cervicale, incompetenza cervicale.

La riparazione del danno cellulare è una funzione fondamentale del tessuto vivente. L'espressione tissutale rappresenta una combinazione dei differenti tipi di cellule che concorrono fra loro, come quella dell'epidermide nei confronti del tessuto connettivo o del tessuto fibroso nei confronti del tessuto molle. La specifica attività ricostruttiva delle mucose, ed in particolare di quella cervico-vaginale, consente di conservare la funzione di protezione delle strutture interne, nonché di mantenere stabili una serie di parametri come l'idratazione ed il pH.

L'acido ialuronico è un polisaccaride appartenente alla classe dei glicosaminoglicani (mucopolisaccaridi acidi). Rappresenta l'elemento anatomo-

funzionale principale del tessuto connettivo e consente l'equilibrio dinamico dei suoi costituenti. È una molecola polimerica costituita da una sequenza di unità disaccaride (N-acetilglucosamina e acido D-glucuronico) unite tra loro da un legame beta-glicosidico. Possiede un'elevata carica negativa dovuta alla presenza dei gruppi carbossilici. Il peso molecolare varia in relazione al grado di polimerizzazione e cioè in base al numero di unità disaccaride presenti (2,3).

Scopo di questo studio è valutare l'efficacia e la sicurezza di ovuli a base di acido ialuronico (Cicatridina® Ovuli Vaginali Farma-Derma) impiegati come terapia topica immediatamente dopo il trattamento elettrochirurgico di lesioni della cervice uterina.

Materiali e metodi

Nel periodo gennaio-aprile 2001 sono state arruolate 50 pazienti afferenti all'ambulatorio di Ginecologia Oncologica Preventiva del Policlinico di Modena. Le pazienti erano affette da neoplasia intraepiteliale (CIN) di vario grado e sono state sottoposte a trattamento elettrochirurgico a radiofrequenza distruttivo o escissionale (ansa diatermica).

Criteri di inclusione per le pazienti da arruolare erano: il consenso informato; l'età non inferiore ai 18 anni; lo stato non gravidico. Venivano escluse le pazienti HIV positive. Eventuali eventi avversi dovevano essere accuratamente riportati.

Dopo il trattamento, ad ogni paziente è stato somministrato un ovulo a base di acido ialuronico, ogni sera, per 20 sere, a partire dal giorno stesso dell'intervento.

Ogni paziente veniva poi sottoposta a controllo ginecologico con esame colposcopico dopo sei settimane dalla data dell'intervento. I dati venivano raccolti su apposita scheda per consentire la successiva elaborazione.

Risultati

Sono state sottoposte a trattamento elettrochirurgico 50 pazienti: 14 con terapia distruttiva e 36 con trattamento escissionale. Le 14 pazienti sottoposte a trattamento distruttivo avevano una dia-

gnosi istologica di CIN di grado I (CIN I) con o senza segni di infezione da HPV. Delle 36 pazienti sottoposte a trattamento escissionale, due avevano una diagnosi iniziale e finale di CIN I, con giunzione squamocolumnare (GSC) non visibile; 15 avevano diagnosi finale di CIN II e 19 avevano diagnosi finale di CIN III (Tabella 1).

L'età media delle pazienti era 37.8 anni, con età minima 22 anni ed età massima 61 anni.

Il controllo a sei settimane prevedeva l'osservazione del collo uterino attraverso l'impiego del colposcopio e la raccolta delle osservazioni delle pazienti riguardanti: le perdite ematiche; i sintomi soggettivi come il dolore, il bruciore o il prurito nel periodo di somministrazione degli ovuli, dopo il trattamento elettrochirurgico. Il ginecologo-colposcopista doveva definire se a livello cervicale esistevano: congestione; fibrosi; granulazione; leucoplachia; endometriosi; stenosi.

Non sono stati segnalati casi di perdita ematica grave né di altri sintomi soggettivi. Si sono osservati un caso in cui a sei settimane si visualizzava ancora una piccola area di tessuto di granulazione ed un caso in cui si riportava un quadro di fibrosi di lieve entità (Tabella 2). La valutazione finale, raccolta in una scheda che prevedeva i giudizi *ottimo*, *buono*, *discreto*, *pessimo*, è stata di *ottimo* in 48 (96.0%) casi e di *buono* in due (4.0%) casi, nessun caso è risultato discreto o pessimo (Tabella 3).

Conclusioni

L'escissione con ansa diatermica lascia sul collo dell'utero un cratere di circa 2 cm di diametro e con profondità che varia da 0.5 a 2 cm. Con il trattamento distruttivo il danno tissutale è minore ed ha una profondità di circa 1-5 mm.

In entrambi i casi, oltre al successo dal punto di vista oncologico, è importante ottenere un buon risultato riparativo-cicatriziale, evitando il più possibile la formazione di stenosi cervicale, leucoplachia, endometriosi, fibrosi e tessuto di granulazione esuberante e persistente oltre i termini fisiologici. È importante evitare emorragie gravi e sovrainfezioni della ferita cervicale. Il processo riparativo della mucosa vaginale comporta diverse fasi, ognuna delle quali, è

caratterizzata da una spiccata attività di particolari tipi cellulari. Immediatamente dopo una lesione, si ha una fase che si può definire vascolare-infiammatoria e che rappresenta la risposta primaria dell'organismo alla lesione stessa. Nell'area perilesionale si ha l'afflusso di numerose cellule della serie bianca, leucociti, che hanno la funzione di detergere l'area necrotica, eliminando germi patogeni, cellule morte e fibre tissutali in disfacimento. Le cellule con questa specifica funzione prendono il nome di macrofagi. La detersione della lesione è una condizione importante e indispensabile per attivare altre popolazioni cellulari che hanno una funzione specifica nel processo di riparazione e cioè i fibroblasti, che produrranno le componenti fondamentali del tessuto connettivo quali le fibre collagene e l'acido ialuronico (2,3,4). Il complesso di tessuto rigenerante va sotto il nome di tessuto di granulazione. La fase finale della ricostruzione tissutale è sostenuta dalle cellule epiteliali che, migrando dai bordi della soluzione di continuo, arrivano a ricoprire il tessuto di granulazione. Nella sostanza fondamentale del connettivo, l'acido ialuronico si trova libero o associato ad altri glicosaminoglicani ed a proteine per formare aggregati macromolecolari noti con il nome di proteoglicani. In queste macromolecole, l'acido ialuronico rappresenta la struttura portante che tiene legati, mediante proteine di legame, i vari glicosaminoglicani. L'acido ialuronico del connettivo non rappresenta solo un componente strutturale, ma interviene in diverse funzioni del tessuto stesso. Garantisce, infatti, al tessuto tono, trofismo ed elasticità che dipendono anche dalla vitalità delle strutture cellulari, fibrillari e vascolari presenti nella sostanza. L'acido ialuronico interagisce con l'acqua e forma un reticolo molecolare altamente disperso, indispensabile per la diffusione selettiva di sostanze trofiche. La sostanza fondamentale del connettivo è in continuo rinnovamento ed esiste un equilibrio dinamico tra sintesi di acido ialuronico ad opera dei fibroblasti e la sua degradazione ad opera della ialuronidasi. L'importanza dell'acido ialuronico è da imputarsi alla sua attività di mediatore della migrazione cellulare, accelerando la guarigione

Tabella 1. - Pazienti sottoposte a trattamento elettrochirurgico della cervice

Istologia	Trattamento		Totale
	distruttivo	escissionale	
CIN I	14	2	16
CIN II	-	15	15
CIN III	-	19	19
Totale	14	36	50

Tabella 2. - Controllo a 6 settimane dal trattamento

Complicanze	Grado			Totale
	Lieve	Moderato	Grave	
Sanguinamento anomalo	-	-	-	-
Congestione	-	-	-	-
Fibrosi	1	-	-	1
Granulazione	1	-	-	1
Leucoplachia	-	-	-	-
Endometriosi	-	-	-	-
Stenosi	-	-	-	-
Totale	2	-	-	2

Tabella 3. - Valutazione finale complessiva post-trattamento

Valutazione	Giudizio complessivo	
	N	%
Ottimo	48	96
Buono	2	4
Discreto	-	-
Pessimo	-	-
Totale	50	100

delle lesioni in quanto influenza l'attività delle popolazioni cellulari coinvolte nel processo di riparazione tissutale. L'acido ialuronico influenza la formazione del coagulo, l'attività fagocitaria, la motilità e la proliferazione dei fibroblasti, l'angiogenesi, la deposizione della matrice ed infine la riepitelizzazione (2,3,4). Infatti, all'interno del coagulo di fibrina, si assiste ad un aumento della sintesi di acido ialuronico, che non svolge solo un ruolo strutturale (interazione con la fibrina), ma anche un ruolo di modulazione nella migrazione delle cellule infiammatorie. L'acido ialuronico, interagendo con la fibrina, stabilizza il coagulo rendendolo più poroso e crea quindi un reticolo ideale per l'infiltrazione delle cellule fagocitarie. Inoltre ha un effetto di stimolo sia sulla chemiotassi che sull'atti-

vità fagocitaria dei polimorfonucleati; grazie all'aumentata attività fagocitaria dei polimorfonucleati e dei macrofagi promuove la rimozione dei detriti dall'area della lesione e con la stimolazione dei fibroblasti anticipa la deposizione di nuova matrice. Modula qualitativamente la deposizione della matrice del tessuto di granulazione e quindi gioca un ruolo fondamentale nell'influenzare la forza tensile della lesione. Infine, nel processo di riepitelizzazione, la presenza di acido ialuronico, mantenendo il tessuto in stato di idratazione, favorisce lo scorrimento delle cellule epiteliali. L'interazione dell'acido ialuronico con le macromolecole della matrice è determinante per la formazione di un substrato ideale alla migrazione cellulare. Cicatridina® Ovuli Vaginali, come evi-

denziato anche nel nostro studio, sembra favorire una ottima fase di cicatrizzazione del danno termico-escissionale provocato dal trattamento elettrochirurgico.

È un preparato a base di acido ialuronico, sale sodico 5 mg per ovulo, il cui impiego locale crea le condizioni ottimali per la migrazione e la proliferazione delle cellule preposte al processo riparativo.

L'associazione di sostanze lenitive come la Centella (60 mg), l'Aloe Vera (60 mg) e la Calendula (60 mg), si rivela efficace nel migliorare i sintomi dell'infiammazione, del bruciore e prurito che spesso sono presenti nelle pazienti sottoposte a trattamento fisico della cervice (5,6).

Inoltre l'olio essenziale di Melaleuca (2 mg) conferisce al prodotto proprietà antisettiche, possiede un'azione preva-

lentemente germicida essendo attivo contro batteri, funghi e virus. I suoi principi attivi agiscono danneggiando la parete o la membrana del microrganismo assicurando la lisi e/o la denaturazione delle proteine che compongono la cellula, non danneggiando i tessuti sani. L'olio di Melaleuca rispetta totalmente la flora saprofita e non presenta effetti collaterali.

Bibliografia

1. PICCOLI R., BOSELLI F., SANTORO MG.: Terapia ginecologica ambulatoriale E.L.I. Ed. Libr. Internazionali 1997.
2. CHEN WY., ABATANGELO G.: Function of hyaluronan in wound repair Wound Repair Regen 1999; 7(2):79-89.
3. YUNG S., THOMAS GJ., DAVIES M.: Induction of hyaluronan metabolism after mechanical injury of human peritoneal mesothelial cells in vitro Kidney int. 2000;58(5): 1953-1962.
4. REIJENEN MM., FALK P., VANGOOR H., HOLMAANL L.: The antiadhesive agent sodium hyaluronate increases the proliferation rate of human peritoneal mesothelial cells. Fertil Steril 2000;74(1):146-151.
5. MAEQUART FX., CHASTANG F., SIMEON A. et al.: Triterpenes from centella asiatica stimulate extracellular matrix accumulation in rat experimental wounds Eur. J. Dermatol. 1999;9(4):289-296.
6. CHITRA P., SAJITHLAL GB., CHANDRAKASAN G.: Influence of Aloe vera on the glycosaminoglycans in the matrix of healing dermal wounds in rats J.Ethnofarmacol 1998; 59(3):179-186.